

環状アリルスルホニウムイリドの〔2,3〕転位を鍵段階とした5および6員環状化合物の立体選択的合成

著者	安彦 聡也
号	1261
発行年	1992
URL	http://hdl.handle.net/10097/25232

氏名・（本籍）	あ び こ と し や 安 彦 聰 也
学 位 の 種 類	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	理 博 第 1 2 6 1 号
学位授与年月日	平 成 4 年 3 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院理学研究科 （博士課程）化学専攻
学位論文題目	環状アリルスルホニウムイリドの〔2, 3〕転位を鍵段階とした 5 および 6 員環状化合物の立体選択的合成
論文審査委員	（主査） 教 授 小 倉 協 三 教 授 山 本 嘉 則 教 授 平 間 正 博 助 教 授 加 藤 紀 元

論 文 目 次

第 1 章 序論

第 2 章 環状アリルスルホニウムイリドを経由する〔2, 3〕シグマトロピー転位による β -ビニルラクトン類の合成

〈第 1 節〉 γ 置換 β -ビニルブチロラクトン類の立体選択的合成

〈第 2 節〉 δ 置換 β -ビニルバレロラクトン類の立体選択的合成とパーヒドロフロ〔2, 3-*b*〕フラン骨格合成への応用

〈第 3 節〉 天然型ベルノレピンの A, B 環部の立体選択的合成

第 3 章 環状アリルスルホニウムイリドを経由する〔2, 3〕シグマトロピー転位によるスピロ環骨格合成

〈第 1 節〉スピロ γ -および δ -ラクトン類の合成

〈第 2 節〉 (+)-アコレノン B の全合成

第4章 環状スルホニウムイリドを経由する [2, 3] シグマトロピー転位を利用したその他の反応

第5章 結論

第6章 実験の部

参考文献

謝辞

論文内容要旨

第1章

天然にはフラン環およびラクトン環を部分構造として持つ化合物が多数存在し、それらは興味ある生理活性を示す。(図1にその例を幾つか示した。)これらの生理活性の発現部位としてのラクトン環およびフラン環が古くから注目されており、その合成についても数多くの報告がある。

本研究で著者は、より応用性が広く、立体選択性が高い一つの合成法として、環状アリルスルホニウムイリドの[2, 3]シグマトロピー転位を鍵段階とした幾つかの環化反応を開発し、この手法を応用して、種々のラクトン類および、2, 3の天然物の全合成を行い、その有用性を証明した。

第2章〈第1節〉

(12)に示すような、分子内にZ体の二重結合とアリルスルフィド基およびジアゾマロニル基をもつ基質を、酢酸ロジウムを触媒として加熱するとAの8員環状アリルスルホニウムイリドを生じ、これが[2, 3]転位を起こして、 γ 位が種々置換された β -ビニルブチロラクトン(13)が得られると考えた。そこでプロパルギルフェニルスルフィド(8)より、5段階で得られる(12)をベンゼン希薄溶液とし、0.01当量の酢酸ロジウム存在下に加熱したところ、目的物のラクトン(13)を立体選択的に単一物として得た。次に、得られた γ -ラクトン(13)の立体化学の証明を行った。遷移状態と考えられる8員環状スルホニウムイリドは、分子モデルを使って考察すると、Aのように置換基Rがエキソ側に突き出た立体反発の最も少ないコンホマーとなり、この[2, 3]転位により、新たに生じてくる β 位のビニル基と置換基Rとはトランスの相対配置になると推定できる。 γ 位の置換基がメチル基である(13a)を3段階を経由して(15)へ導いた。この(15)について500 MHz $^1\text{H-NMR}$ を用いてNOEを測定したところ、 C_3 位のメチレンプロトンと C_4 位のプロトンとの間に5%および3.3%、また、 C_4 位のプロトンと C_5 位のメチルプロトンとの間に16.7%のNOEが観測された。これらの結果は、(13a)の置換基の立体は、分子モデルを使って予想した立体化学と良い一致を見た。

〈第2節〉

〈第1節〉で述べた基質(12)の同属体として、炭素鎖が1つ延びた(19)を合成し、上述と同様の転位を行えば、 δ 置換 β -ビニルバレロラクトンが立体選択的に得られると予想した。また、生成物(20)はある種の生理活性天然物の部分構造であるフロフラノン(31)へ導けると考えた。(8)を出発原料に、4段階を経て得られた(19)は、ベンゼン中、酢酸ロジウム触媒とともに加熱すると、予想どおり、 δ 置換 β -ビニルバレロラクトンが置換基Rについての4:1のエピマー混合物として得られた。立体化学は、HPLCにより分離後、それぞれについ

て化学変換を行い証明した。副生成物 (21) より 2 段階で得られたラクトン (29) は、(30) への立体特異的反応により、 β 位にビニル基が R とはトランスに導入されたラクトン (30) と、各種スペクトルデータの一致から、同一物であることを確認した。一方、(29) について R の立体を反転させ (28) を導いたが、これは主生成物 (20) より、先と同様に 2 段階で得たラクトン (28) と同一物であった。この結果から、主生成物はビニル基と置換基 R がシス、また副生成物のそれはトランスの関係であると決定した。また (28) はオゾン酸化と続く酸処理によって、予想どおり、フロフラノン (31) へ導くことができた。上述した一連の反応を環状のエポキシド (22) を原料とした基質に試みたところ、(27) を 92% の高収率で単一物として得た。これは遷移状態 C におけるコンホメーションがシクロヘキサン環によって固定化されたことによるとと思われる。

〈第 3 節〉

キク科の植物より単離、構造決定されたベルノレピン (5) は、核間にビニル基をもち、かつシスに縮環した高度に酸化されたオイデスマン骨格をもつセスキテルペンである。現在まで光学活性体の合成については報告がないため、本反応を利用し、その合成を試みた。分子内にシス体のオレフィンとアリルスルフィド基および α -ジアゾ- β -ケトエステル基を有する (42) が得られれば、上述の反応により、D のような 9 員環状アリルスルホニウムイリドを生じ、これが立体図の安定コンホマーを経て、[2, 3] 転位を起こすと、ベルノレピン (5) の A, B 環に相当する骨格が立体選択的に得られると考えた。(一)ーリモネンオキシド (32) を出発原料として、18 段階で得られた光学活性な基質 (42) は、酢酸ロジウムを用い、ベンゼン中加熱すると、予想どおりの転位が起き、(43) を単一物として 77% の収率で与えた。(43) は天然型ベルノレピン合成の有用な鍵中間体として利用可能と思われる。

第 3 章

環状アリルスルホニウムイリドの [2, 3] 転位の有機合成へのさらなる展開としてスピロ縮環したラクトン類の合成および、アコレノン B の全合成への応用について以下に検討した。

〈第 1 節〉

環内に二重結合をもつアリルスルフィド基とジアゾマロニル基を分子内にもつ化合物 (55) が得られれば、これを触媒を用いて加熱すると、遷移状態 E を経て、望むスピロラクトン (56) が得られると予想した。実際、(47) からはスピロ- γ -ラクトン (48) が、また (55) ($n=1, 2, 3, m=1$) からはスピロ- δ -ラクトンが高収率で得ることができた。次に、マロン酸エステル基のつけ根に置換基をもつ基質 (61) を合成し、スピロ環化における立体選択性を調べたところ、スピロラクトン (62) を単一物として立体選択的に得た。これは遷移状態のとり得るコ

ンホメーションの比較から、より立体反発が少ない(F)を経由して反応が進行している結果であると考えた。エステル基のつけ根の置換基の効果により、ジアステレオ選択的なスピロ環化が可能であることを明らかにした。

〈第2節〉

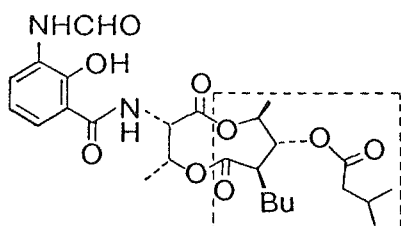
スピロ環化反応を利用し、セスキテルペンの一つである(+)-アコレノンBを合成した。(75)のように環内二重結合を有するアリルスルフィド基とジアゾ- β -ケトエステル基をもつ(75)は、触媒とともに加熱するとGの如く、イソプロピル基のある面とは反対側にスルホニウムイリドを生じ、その[2, 3]転位により、面選択的なスピロ環化が起き、(79)がもつ不斉四級炭素を立体選択的に構築できると考えた。(一)-ペリルアルデヒドから15段階で得た(75)に本転位を行わせたところ、望むスピロ環化がおき、(76)を高収率で単一物として得た。(76)からは3段階を経て(+)-アコレノンBへと導いた。合成品は天然体のエナンチオマーであるため、その旋光度の符号は反対となったが、その絶対値が良い一致を見たことから、予想どおりスピロ環化が立体選択的に起きていることを確認した。

第4章

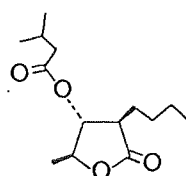
本反応の新たな展開として、(84)のように分子内にジアゾマロニル基と、プロパルギルスルフィド基を持った基質を合成し、転位を行わせれば、Hの環状スルホニウムイリドの[2, 3]転位を経由し、 β 位にアレン基をもつラクトン(85)が得られると予想した。(8)から各種のアルキル化によって得たアルコール(80)~(82)をジアゾマロニル基に変換した。(84a)からは複雑な混合物が得られ、望むアレン化合物を単離できなかった。これは(84a)がカルベノイドとスルフィドの間で環化できないためだと考えられる。一方、(84b)からは望む β -アレン- δ -ラクトン(85b)が得られるとともに(29%)、二分子の(84b)から生じ得るイリド(I)を経由したと思われる(87)も副生した(6%)。さらに(84c)からは、同じ転位により β -アレン- ϵ -ラクトン(85c)が得られたが、アレンラクトン二量体の副生は見られなかった。

第5章

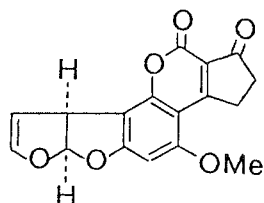
以上、第2章から第4章までの結果をまとめて記載した。本研究においては、幾つかの天然物合成への応用をとおり、今まであまり例がなかった、環状アリルスルホニウムイリドを分子内で生成させることにより、立体特異的に新しい環が形成できるという利用価値の高い反応を開発することができた。



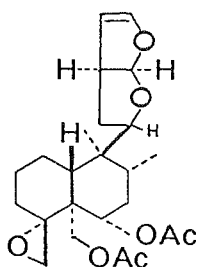
Antimycin A₃ 1



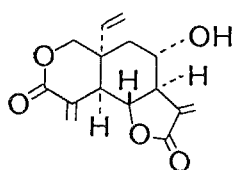
Blastmycinone 2



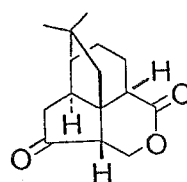
Aflatoxin B₁ 3



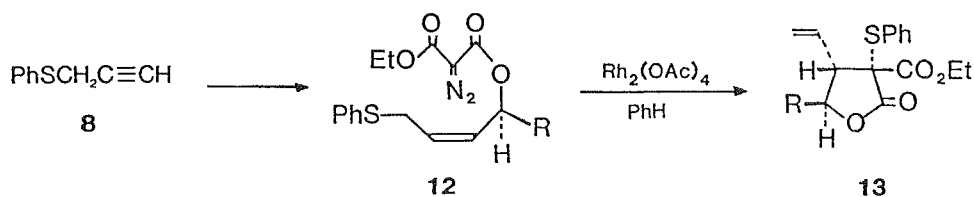
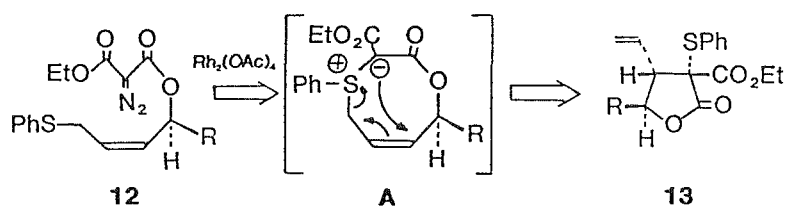
Clerodin 4



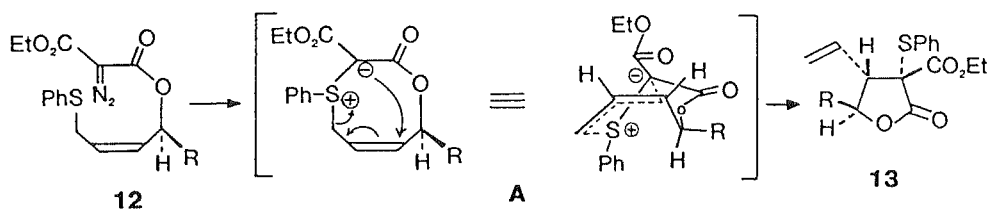
Vernolepin 5

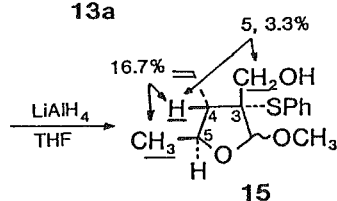
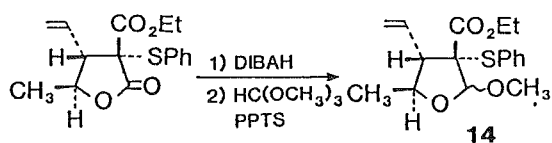


Quadrone 6

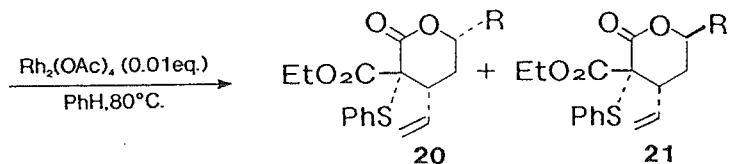
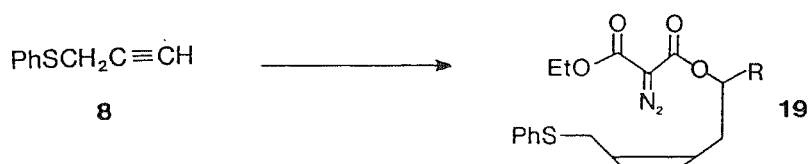
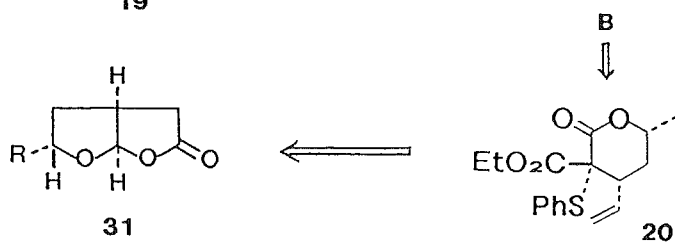
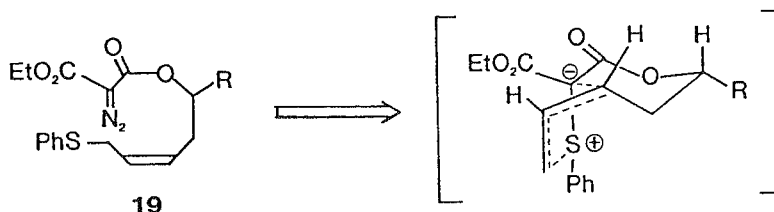
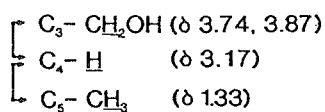


《γ-ブチロラクトンの立体化学》

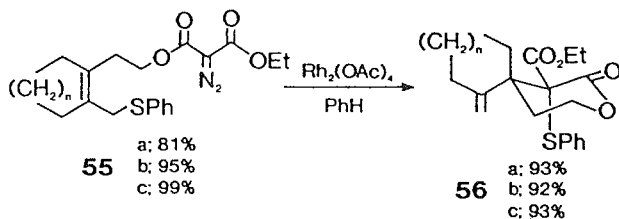
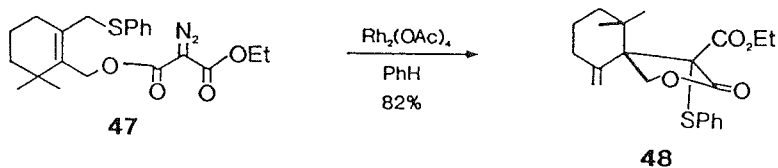
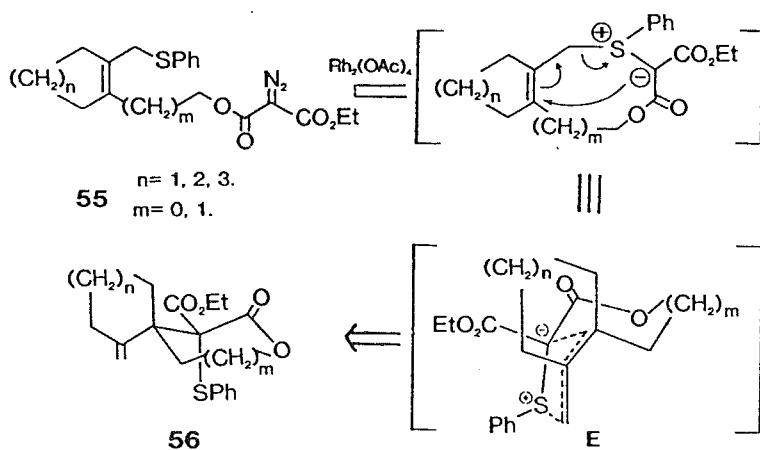
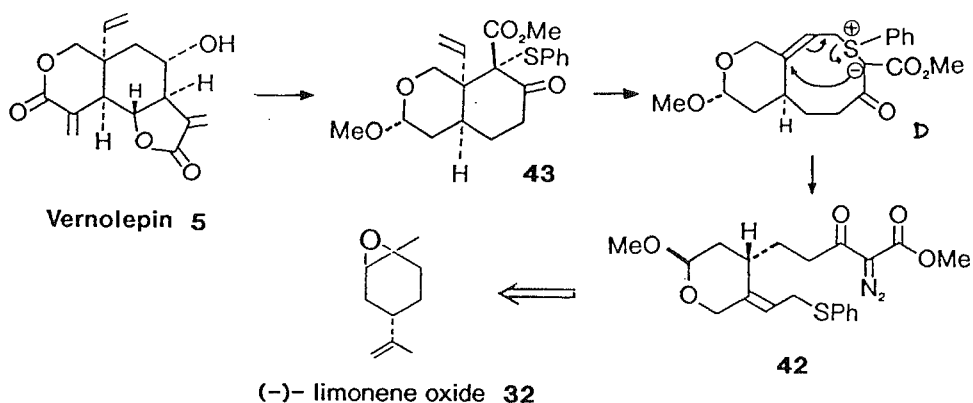




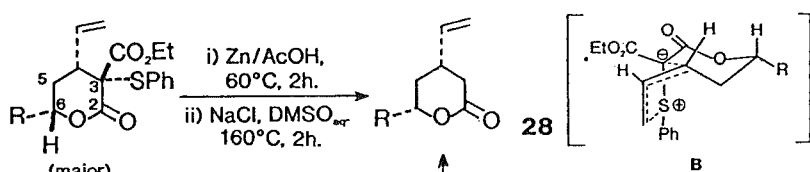
NOE実験



	(ratio)		
	20	21	(yield)
a; R= Me	79	21	75%
b; R= <i>n</i> -Bu	74	26	74%
c; R= PhOCH ₂	74	26	80%



(立体化学の証明)



20a R=CH₃, 58%

20b R=CH₃(CH₂)₃, 67%

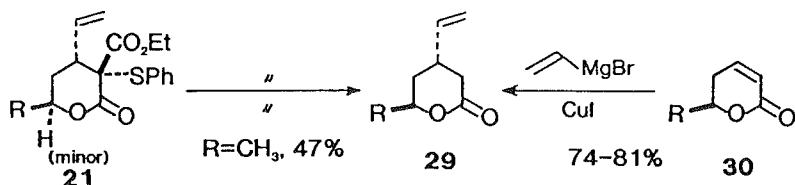
i) K₂CO₃ / MeOH

ii) Mitsunobu reaction

iii) KOH_{aq} / MeOH

then H⁺

51-64%

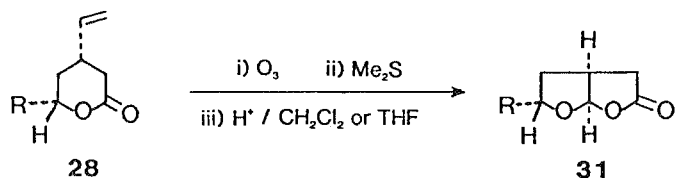


R=CH₃, 47%

29

74-81%

30

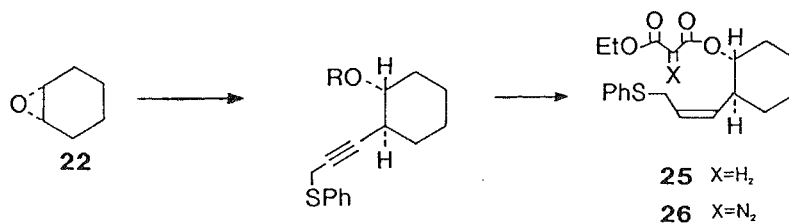


28

31

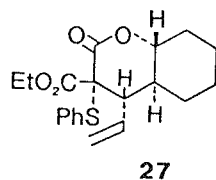
a; R=CH₃; 76% (*p*-TsOH, CH₂Cl₂)

b; R=CH₃(CH₂)₃; 77% (3M-HCl, THF)

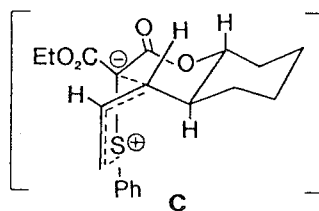


25 X=H₂

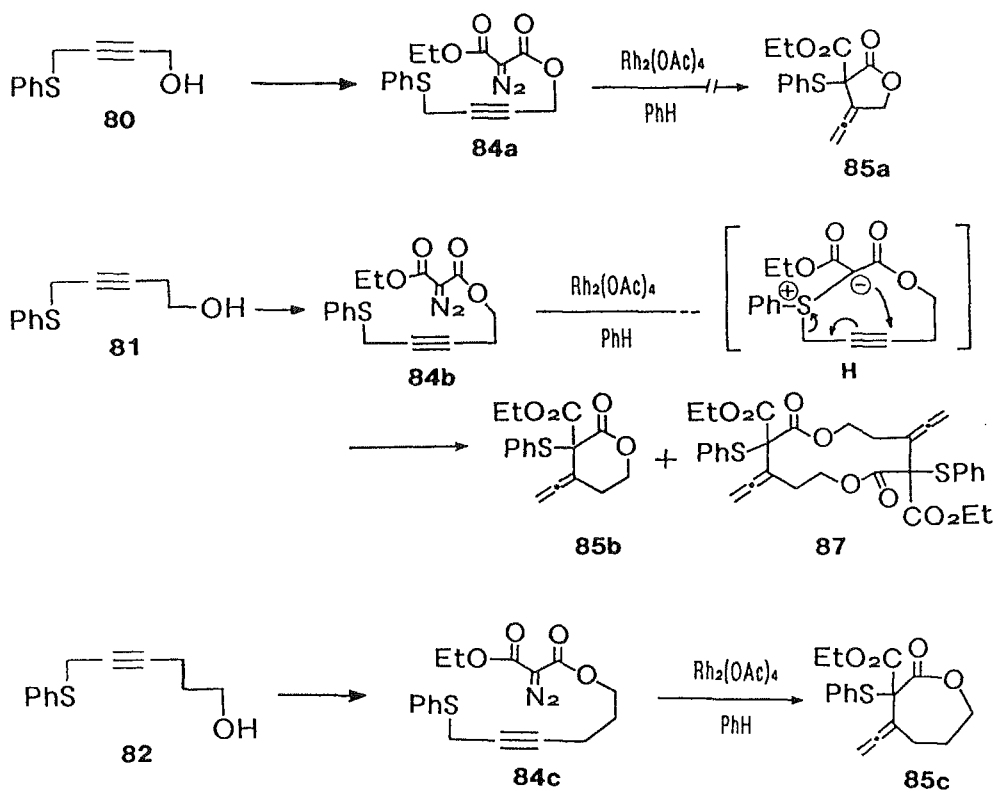
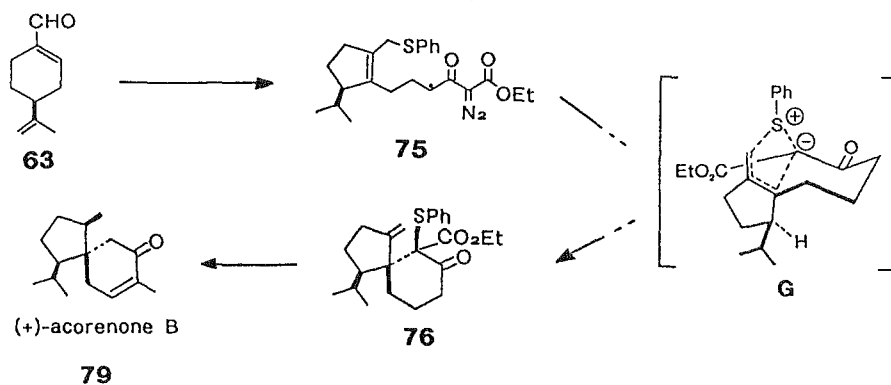
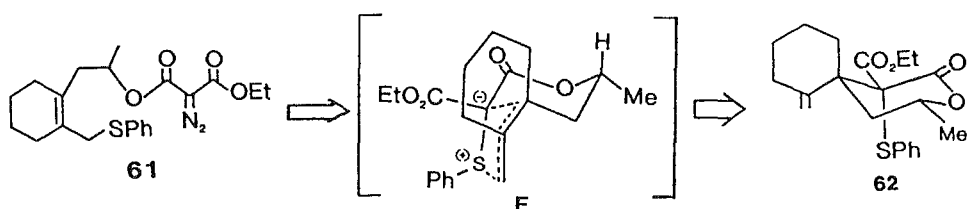
26 X=N₂



27



c



論文審査の結果の要旨

安彦聰也提出の論文は、環状アリルスルホニウムイリドの〔2, 3〕シグマトロピー転位反応を機軸とする立体制御を加味した新環化反応を考案し、これにもとずき、主に含酸素5および6員環化合物の高立体選択的合成を検討したもので、その本文は4つの章から成っている。

第一章の序論につづいて、第二章では分子内にシス二重結合と末端位にアリルスルフィドとジアゾマロニル基を持つ鎖状化合物から環状アリルスルホニウムイリドの発生を想定し、これの〔2, 3〕転位にもとづく環化反応を計画した。実際には、4-(フェニルチオ)-2-ブテニルおよび5-(フェニルチオ)-3-ペンテニル基を持つ各種のジアゾマロネート体を合成し、これを触媒量の酢酸ロジウムと加熱すると、前者から8員環状、後者からは9員環状アリルスルホニウムイリドが生成し、これらが〔2, 3〕転位により、各々 β -ビニル- γ -ラクトン体および β -ビニル- δ -ラクトン体を生成すること、またこの反応は立体選択的に進行することをみいだした。また生成物を利用して、生物活性部位として知られるフロフラノン体への誘導を行なう一方、この方法を利用することにより、抗腫瘍活性として知られるベルノレピンの光学活性体合成に必要な鍵中間体の合成を展開した。

第三章では、上述の合成法における二重結合の源を環内に求め、種々の2-[(2-フェニルチオメチル)-1-シクロアルケニル]エタノールおよびメタノールのジアゾマロネート体を合成し、これらの〔2, 3〕転位を試みたところ、種々の二環性スピロ縮環 γ -および δ -ラクトン体を立体選択的に合成することに成功した。さらにこの発想の延長として、基質のジアゾマロネート体に代って、ジアゾ- β -ケトエステル型の〔2-(フェニルチオ)メチル-1-シクロペンテニル]-2-ジアゾ-3-オキソヘキサノエート体の合成と〔2, 3〕転位を検討し、面選択的なスピロアニュレーションによる不斉四級炭素の構築を行なった。これにより高立体選択的な(+)-アコレノンBの全合成に成功している。

第四章では本反応の新展開として、5-(フェニルチオ)-3-ペンテニルおよび6-(フェニルチオ)-4-ヘキシニル基を持つジアゾマロネート類を合成し、〔2, 3〕転位反応を経て、通常の合成では困難な β -アレン- δ -ラクトンおよび ϵ -ラクトン類の一段階合成に成功した。

以上の研究は、環状アリルスルホニウムイリドの〔2, 3〕転位反応にもとづく環化反応が位置および立体選択的に進行することをみいだしたもので、有機合成において有用な新環化反応を提供したものである。

よって安彦聰也提出の論文は理学博士の学位論文として合格と認める。